

Tandem tömegspektrometriával szűrhető anyagcsere betegségek klinikuma

Dr. Papp Ferenc

Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika és
Gyermekegészségügyi Központ

A veleszületett anyagcsere betegségeken (*inborn errors of metabolism, IEM*) belül a címben csoportként megjelölt betegségek közös jellemzője az újonnan bevezetésre került *tandem tömegspektrometria (MS/MS)* módszerével történő diagnosztika és ezáltal újszülöttkori tömegszűrés lehetősége. A módszer szűrőpapíron beszárított vérmintából *aminosavak és acilkarnitinek* meghatározására alkalmas, így ezek eltéréseivel járó betegségek kimutatásában alkalmazható, melyek közül sok (23 betegség), a kiterjesztett újszülöttkori anyagcsere szűrőprogramba is bekerült (1. táblázat).

1. táblázat. Tandem tömegspektrometriával (MS/MS) szűrt betegségek Magyarországon

| <i>Betegségcsoport</i> | <i>Betegség</i> |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aminoacidopathiák</i> | Phenylketonuria (PKU) Jávorfaszörp betegség (MSUD) Tyrosinaemia I és II Homocystinuria |
| <i>Urea ciklus zavarok</i> | Citrullinaemia I (argininoszukcinát-szintáz hiány) Citrullinaemia II (argininoszukcinát-liáz hiány) |
| <i>Organikus acidaemiák/aciduriák</i> | Propionsav acidaemia (propionil-CoA-karboxiláz hiány) Metilmalonsav acidaemia (metilmalonil-CoA-mutáz hiány) Izovaleriánsav acidaemia (izovaleril-CoA-dehidrogenáz hiány) Metilkrotonil-CoA-karboxiláz hiány 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liáz hiány Béta-ketotioláz hiány Multiplex karboxiláz hiány Glutársav aciduria I (glutaril-CoA-dehidrogenáz hiány) |

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zsírsv oxidációs zavarok | Rövidláncú acil-CoA-dehidrogenáz (SCAD) hiány Középláncú acil-CoA-dehidrogenáz (MCAD) hiány Hosszúláncú acil-CoA-dehidrogenáz (LCAD) hiány Nagyon hosszúláncú acil-CoA-dehidrogenáz (VLCAD) hiány Multiplex acil-CoA-dehidrogenáz hiány (Glutársav aciduria II) |
| Karnitin anyagcsere zavarok | Karnitin-palmitoil-transzferáz I hiány Karnitin-palmitoil-transzferáz II hiány Karnitin transzport zavar |

Az anyagcsere betegségek diagnosztikájában a MS/MS mellett különös jelentőséggel bír a *gázkromatográfia-tömegspektrometria (GC-MS)*, amely a vizeletben ürülő szerves savak kimutatásával az organikus acidaemiák/aciduriák felismeréséhez nélkülözhetetlen.

A következőkben a fenti betegségcsoportok illetve egyes betegségek kerülnek röviden bemutatásra. *Öröklődésük* (mint a legtöbb veleszületett anyagcsere betegségnek) *autoszómális recesszív (AR)*.

1. Aminosav anyagcsere zavarok (Aminoacidopathiák)

Az aminosavak lebontásának/átalakulásának zavarai. A felhalmozódó prekursor aminosav/aminosavak koncentrációja a vérben MS/MS vizsgálattal mérhető.

1.1. Phenylketonuria (PKU)

A primer hyperphenylalaninaemiát (HPA) okozó kórképekben a fenilalanin (Phe) tirozinná (Tyr) történő átalakulása szenved zavart. Oka leggyakrabban a folyamatot katalizáló enzim, a *fenilalanin-hidroxiláz* hiányzó (*klasszikus PKU*) vagy csökkent működése (*HPA*). Ritkábban (3-4 %) az enzim kofaktorának, a tetrahidrobiopterinnek (BH_4) szerkezeten belüli többszörös enzimatiskus átalakulása szenved zavart (*BH_4 -dependens HPA*). Klasszikus PKU-ban a Phe szint meghaladja az $1200 \mu\text{mol/l}$ értéket, ami a vizeletben fenilketonok ürüléséhez vezet. Ezek a vizeletnek jellegzetes egérürülék vagy dohos szagot kölcsönöznek. A fenilketonok kimutatása a vizeletben ferri-klorid (FeCl_3)-próbbával lehetséges. Egyéb formákban (részleges enzimhiány, BH_4 -dependens forma) a HPA mértéke kisebb ($120\text{-}1200 \mu\text{mol/l}$), fenilketonok nem jelennek meg a vizeletben, a FeCl_3 -próba negatív (non PKU HPA). A patomechanizmusban a központi idegrendszerben felhalmozódó Phe toxikus hatása mellett fontos szerepe van az egyidejűleg fennálló neurotranszmitter (szerotonin, dopamin és noradrenalin) deficienciának. Ez különösen kifejezett lehet a BH_4 -hiányos formában, hiszen a BH_4 ezek képződéséhez is szükséges.

Kezeletlen esetekben néhány hónapon belül ismétlődő hányások, majd hiperaktivitás, céltalan, ritmikus mozgások, fokozott izomtónus, hyperreflexia és görcsök jelentkeznek. Egyre szembetűnőbbé válik a növekedésbeni elmaradás, microcephalia és mentális retardáció. A betegekre a Tyr hiányából adódó csökkent melanin képződés miatt világos bőr, szőke haj, kék szem jellemző. Ekzemaszerű vagy seborrhoeás bőrtünetek is kialakulhatnak. Az időben elkezdett kezelés normál testi és szellemi fejlődést biztosít.

A betegség relatíve gyakori, incidenciája Magyarországon 1:8760. Újszülöttkori szűrésében a korábbi bakteriális szemikvantitatív Guthrie-tesztet a kvantitatív MS/MS váltotta fel. A BH₄-dependens formák elkülönítésére a kiszűrt esetekben újszülöttkorban el kell végezni a BH₄-terheléses tesztet.

Kezelése a Phe egész életre szóló diétás megszorításán alapul, amely fehérjeszegény étrenddel és Phe-mentes tápszerek adásával lehetséges. Mivel a Phe esszenciális aminosav, a túlzott diéta hiánytünetek kialakulásához vezethet. Cél a szérumban Phe szint 120-360 µmol/l között tartása. BH₄-dependens formában a diéta mellett BH₄ és neurotranszmitter előanyagok adása is szükséges.

1.2. Jávorfaszörp-betegség (*Maple syrup urine disease, MSUD*)

A betegségben az elágazó láncú aminosavakból (valin, izoleucin és leucin) képződő elágazó láncú ketosavak lebontása károsodik a thiamin (B₁-vitamin) kofaktorú *elágazó láncú ketosav dehidrogenáz* multienzim komplex defektusa következtében, ami a ketosavak illetve a prekursor aminosavak felhalmozódásához vezet (különös tekintettel a leucinra, melynek döntő szerepe van a betegségre jellemző akut encephalopathia kialakulásában). A ketosist, metabolikus acidosist okozó ketosavak a vizeletben gyorsan gyorstesttel (dinitrofenilhidrazin-teszt, DNPH) illetve GC-MS vizsgálattal kimutathatók. Az aminosavak emelkedése MS/MS alapján detektálható, így a betegség újszülöttkorban szűrhető. A testnedvek jávorfa szirupra emlékeztető édeskés illata a betegség jellemző tünete lehet.

Klinikailag több forma különíthető el:

- újszülöttkorban a fehérjédús táplálás bevezetését követően akut progresszív encephalopathia képében (mélyülő tudatzavar, görcsök, opisthotonus) jelentkező *klasszikus* forma,
- kevésbé súlyos, zömmel krónikus tünetekkel járó *intermediér* forma,

- normál fejlődés mellett katabolikus állapotok vagy diétahiba által kiváltott periodikusan jelentkező dekompenzációkat, encephalopathiás kríziseket mutató *intermittáló* forma,
- klinikailag az intermediér típusnak megfelelő *thiaminra reagáló* forma.

Kezelése fehérjeszegény diétával, a prekursor aminosavakat nem tartalmazó speciális tápszer adásával, az arra reagáló esetekben thiamin pótlással történik.

1.3. Tyrosinaemiák

A tirozin (Tyr) lebontás zavarai közül az *1-es típusú, ún. hepatorenalis tyrosinaemiában* a fumarilacetoacetát hidrolízise károsodott, következményes *szukcinilaceton (SA)* képződéssel, ami a klinikai tüneteket okozza. A betegségben a Tyr alig emelkedik, a diagnózis a SA kimutatásával lehetséges. Súlyos, már újszülöttkorban megjelenő, gyakran 1 éven belül halálhoz vezető kórkép, melyet krízisek formájában jelentkező akut, majd krónikus májelégtelenség, hypoglykaemia, akut perifériás polyneuropathia, veseszövődmények és cardiomyopathia jellemeznek. A laboratóriumi eltérések közül a differenciáldiagnosztikai szempontból fontos AFP emelkedés emelendő ki. *Kezelésében* a Phe és Tyr szegény diéta mellett, egyedülálló módon, a megelőző enzimatisz lépést gátló, ezáltal a fumarilacetoacetát képződését csökkentő vegyület [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciklohexadion, röviden *NTBC*] is használatos, amely az akut krízisek megelőzésében hatékonynak bizonyult. A végső megoldást a májtranszplantáció jelentheti.

A *2-es típusú* vagy *oculocutan formát*, a Tyr lebontás első enzimatisz lépésének defektusa okozza, kifejezett Tyr emelkedéssel jár. Szemtünetek (könnyezés, photophobia, cornea fekély), tenyéri és talpi hyperkeratosis és mentális retardáció jellemzik. *Kezelése* diétás.

Tyrosinaemia gyakran *egyéb okok* miatt is kialakulhat, átmenetileg újszülöttekben, súlyos hepatocellularis diszfunkció, C-vitamin hiány vagy hyperthyreosis esetén.

1.4. Homocystinuria (HCU)

Homocisztein (Hom) felhalmozódáshoz és ürüléshez több kóros állapot is vezethet. A metioninból (Met) képződő Hom lebontásáért felelős enzim (*cisztation- β -szintáz*, kofaktora a piridoxin, B₆-vitamin) defektusa következtében kialakuló klasszikus HCU-n kívül, HCU-hoz

vezethet még a *metilén-tetrahidrofolát-reduktáznak* (*MTHFR*) valamint a *metionin-szintáz* kofaktorának, a *metil-kobalaminnak* a hiánya is. *Klasszikus HCU*-ban a vérben a Hom mellett a Met is emelkedik, amely MS/MS vizsgálattal kimutatható, ezáltal a betegség újszülöttkorban szűrhető illetve az egyéb Hom emelkedéssel járó állapotoktól elkülöníthető. A vizeletben a Hom ürülés nitroprusszid-nátrium próbával felismerhető. A Hom felhalmozódás elsősorban *kollagénzavarokhoz* vezet, melyek tünetei kisdedkor után jelennek meg lencse subluxatio, gyorsan romló myopia, majd Marfanoid küllemmel járó vázrendszeri eltérések, deformitások, osteoporosis formájában. A betegek egy részében epilepsia és mentális retardáció alakulhat ki. A *thromboemboliás* szövődmények érinthetik az agyi- és veseereket, coronariákat.

A speciális *diétás kezelés* (Met-mentes és ciszteinnel dúsított tápszer alkalmazása) a homocisztein remetilációját elősegítő *Betain* (trimetilglicin, 100-150 mg/ttkg/nap), *folsav* (5–10 mg/nap) és nagy dózisú *piridoxin* (50-250 mg/nap) adásával egészül ki.

2. Urea ciklus zavarok (UCD)

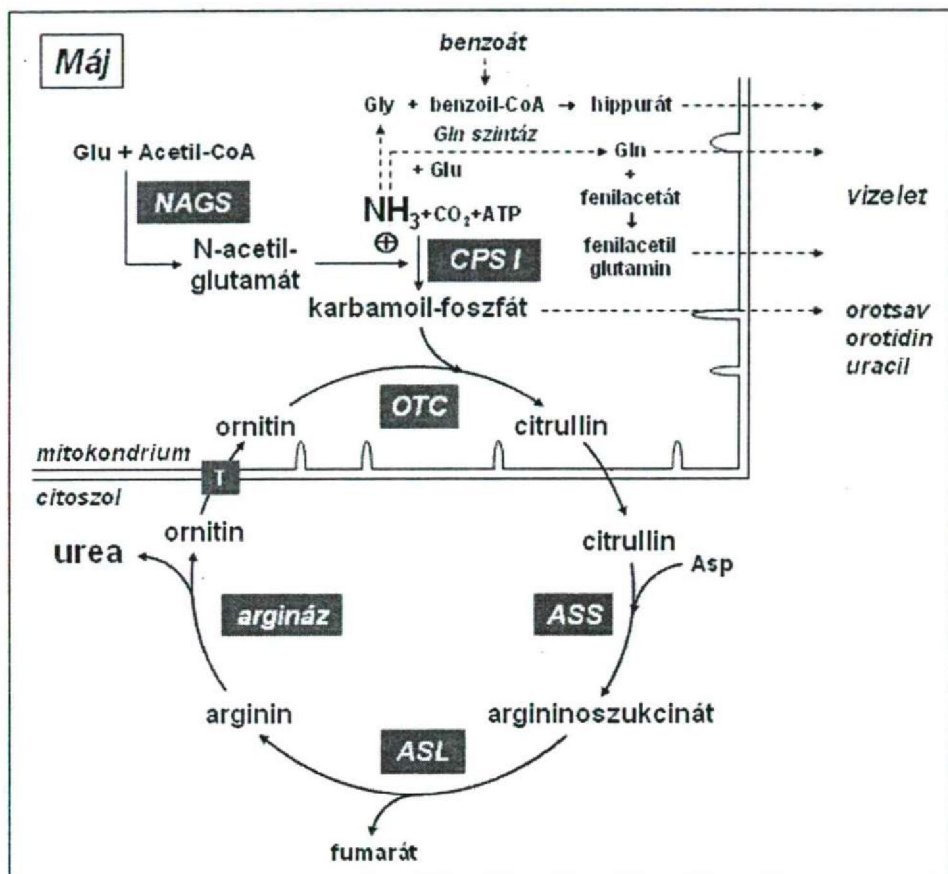
Az aminosavak lebomlása során képződő ammónia erősen toxikus, különösen a központi idegrendszerre. Az ammónia méregtelenítése karbamiddá a májsejtek mitochondriumában és citoplazmájában zajló enzimatis reakciók sorozatán, az urea cikluson keresztül történik (1. ábra).

A reakciósorozatban *hat enzim* vesz részt:

1. *N-acetil-glutamát-szintáz* (NAGS),
2. *karbamoil-foszfát-szintáz* (CPS),
3. *ornitin-transzkarbamiláz* (OTC),
4. *argininoszukcinát-szintáz* (ASS, → *citrullinaemia I*),
5. *argininoszukcinát-liáz* (ASL, → *argininoszukcinát aciduria* vagy *citrullinaemia II*),
6. *argináz* (→ *argininaemia*).

Bármelyikük károsodhat, *primer hyperammonaemiát* okozva. Relatív gyakori kórképek, összesített incidenciájuk 1:30000, leggyakoribb az OTC defektus (1:14000). Öröklődésük AR, kivéve az *OTC defektust*, mely *X-hez kötött domináns* módon öröklődik.

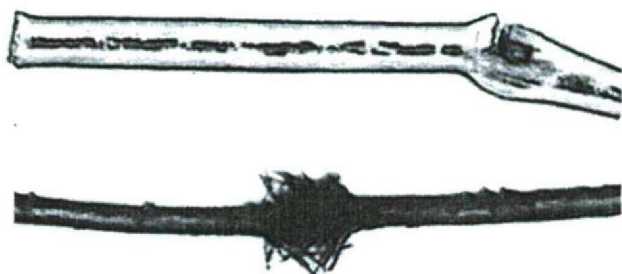
UCD esetén *hyperammonaemiás encephalopathia* alakulhat ki, általában újszülöttkorban, a fehérjetáplálás megkezdését követően, vagy később, bármely életkorban.



1. ábra. Urea ciklus

Az akut hyperammonaemia klinikai tünetei a következők: centrális tachypnoe, következményes respiratorikus alkalosissal, hányás, letargia, görcsök, mélyülő tudatzavar és kóma (a növekvő ammónia koncentrációjának megfelelően). A tünetek újszülöttkorban gyakran szepszis gyanúját keltik. Az urea ciklus zavarain kívül természetesen egyéb állapotok is vezethetnek újszülöttkori, általában enyhébb fokú *szekunder hyperammonemiához* (organicus acidaeimiák, súlyos májelégtelenség, újszülöttek átmeneti hyperammonemiája, fokozott izomtevékenység). A későbbi életkorokban jelentkező *krónikus hyperammonaemia* változatos, szintén aspecifikus tüneteket eredményezhet, mint fejlődésbeni elmaradás, táplálási nehézség, visszatérő hányások, fejfájásos epizódok, viselkedészavar, intermittáló ataxia, mentális retardáció, görcsök, kóma, magas fehérjetartalmú ételekkel szembeni averzió.

Citrullinaemiában és argininoszukcinát aciduriában jellegzetes tünet lehet a száraz, törékeny haj (trichorrhexis nodosa, 2. ábra).



2. ábra.
Trichorrhexis nodosa

Az *argináz deficiencia* a fentiektől eltérő klinikai képpel jár. Nem kíséri súlyos hyperammonaemia, progresszív spasticus quadriplegia és mentális retardáció jellemzi, görcsök, ataxia és athetosis is előfordulnak.

Az urea ciklus zavarainak *egyéb hyperammonemiát okozó állapotok*-tól, illetve az egyes enzimdefektusok egymástól való elkülönítésében elsősorban a MS/MS van segítségünkre. A hyperammonaemia okait a 2. táblázat mutatja.

Hyperammonaemiáról 100 $\mu\text{mol/l}$ (újszülötteknél 150 $\mu\text{mol/l}$) ammónia szint felett beszélünk. A súlyos hyperammonaemia ($> 200 \mu\text{mol/l}$) akut életveszélyes állapot, azonnali és erélyes beavatkozást kíván.

A *terápia* alapelvei a következők:

1. A *fehérjebevitel leállítása*, majd korlátozott fehérjebevitel.
2. A katabolikus állapot visszafordítása megfelelő *folyadék- és kalória-bevitellel* (10-20 %-os glükóz infúzió), *intravénás lipid* (0.5–1 g/ttkg/nap) kiegészítéssel.
3. Az urea ciklus „feltöltése” közti termék adásával (*arginin* 200–400 mg/ttkg/nap; *argináz deficienciában tilos!*).
4. Az ammónia eltávolítása *nátrium-benzoát* (250 mg/ttkg/nap) adásával, súlyosabb esetben ($> 500 \mu\text{mol/l}$) *peritonealis- vagy hemodialízissel*.

Az urea ciklus zavarainak *krónikus kezelése* fehérjeszegény diétán, csak esszenciális aminosavakat tartalmazó speciális tápszer és nátrium-benzoát vagy nátrium-fenilbutirát tartós adásán alapul. Újabban kifejlesztett gyógyszer a kargluminsav, az N-acetil-glutamát szerkezeti analógja, amely NAGS hiányban alkalmazható, illetve az organikus aciduriákhoz társuló szekunder hyperammonemia akut és krónikus kezelésében is hatékony lehet.

2. táblázat. Hyperammonaemiát okozó állapotok

Az újszülöttkori hyperammonaemiák döntő többségét (kb. 90%-át) az urea ciklus zavarai és organikus acidaemiák okozzák

Veleszületett anyagcsere betegségek (IEM)

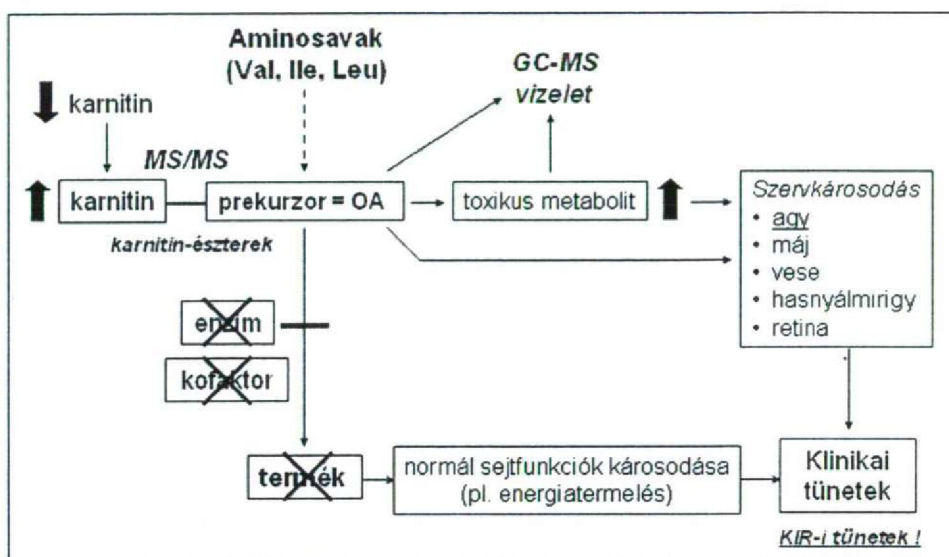
- Urea ciklus enzimdefektusai 1:30.000, ~ 60 %
- Organikus acidaemiák/aciduriák 1:50.000, ~ 30 %
(propionsav-, metilmalonsav-, izovaleriánsav acidaemia, egyéb)
- Zsírsav oxidációs zavarok
(közép-, hosszúláncú acil-CoA-dehidrogenáz defektus, egyéb)
- Egyéb IEM
congenitalis laktát acidosis
(piruvát dehidrogenáz és karboxiláz defektus, mitokondriális betegségek)

Szerzett (nem IEM) okok

- Arteficiális-preanalitikai
- Nem IEM betegségek
újszülöttek átmeneti hyperammonaemiája
újszülöttkori szepszis (HSV infekció!)
- perinatalis asphyxia
- egyéb:
májelégtelenség (biliaris atresia, α -1-antitripszin hiány, Wilson-kór, cystás fibrosis, galactosaemia, tyrosinaemia)
congestív szívelégtelenség
congenitalis intra- és extrahepaticus shunt
ureterosigmoideostomia
húgyúti fertőzés (ureáz termelő baktériumok-Proteus)
gyógyszerek (valproát, kemoterápia, szalicilát)
parenteralis táplálás
- Reye-szindróma

3. Organikus acidaemiák/aciduriák

A betegségcsoport közös jellemzője, hogy bizonyos vegyületek, elsősorban az *elágazó láncú aminosavak* (valin, izoleucin és leucin, *esszenciális aminosavak!*), illetve egyéb aminosavak, zsírsavak és glükóz intermedier anyagcseréjében keletkező nem amino szerves savak, veleszületett enzimdefektus következtében nem tudnak lebomlani, így azok a szervezetben felhalmozódnak (*acidaemia*) és a vizelettel ürülnek (*aciduria*). A vizelettel ürülő szerves savak kimutatására és kvantitatív meghatározására, a GC-MS vizsgálat ad lehetőséget. A képződő karnitin-észterek vérből MS/MS vizsgálattal azonosíthatók, ez képezi a betegségek újszülöttkori szűrésének alapját (3. ábra).



3. ábra. Organikus acidaemiák patomechanizmusa (OA=szerves sav)

A szűkebb értelemben vett organikus acidaemia/aciduria betegségcsoport biokémiai és klinikai jellemzők alapján két nagyobb csoportra osztható.

1. Klasszikus organikus acidaemiák/aciduriák

Az elágazó láncú aminosavak lebontásának zavarai. Jellegzetes laboratóriumi eltérésekkel járnak: metabolikus acidosis kiszélesedett anion réssel, szekunder laktát acidosis és hyperammonaemia, ketosis és ketonuria, hypoglykaemia, kóros májfunkció, pancytopenia valamint az egyes betegségeknek megfelelő kóros acilkarnitin profil és szerves sav ürülés.

Klinikai jellemzők: Anyagcsere kisiklás esetén, a biokémiai eltéréseken alapuló toxikus encephalopathia alakul ki (ismétlődő hányások, táplálhatatlanság, tachypnoe, dyspnoe, izomtónus zavarok, görcsök, letargia, kóma) újszülöttkorban a táplálás megkezdését követően vagy bármely életkorban, katabolikus állapotok (láz, interkurrens fertőzés, éhezés) vagy diétahiba kapcsán (akut újszülöttkori és krónikus intermittáló forma). Krónikus progrediáló formában táplálási nehézség, krónikus hányás, osteoporosis, pszichomotoros retardáció, visszatérő infekciók, krónikus pancreatitis fordulhat elő.

Anyagcsere krízisben az akut kezelés célja a katabolikus állapot minél gyorsabb megállítása és a biokémiai egyensúly helyreállítása. Ez a fehérje

bevitel átmeneti felfüggesztésével (max. 1–2 napig!), hiperkalorizálással, alkalizálással, a hyperammonaemia agresszív kezelésével és a szerves savakat megkötő karnitin nagy dózisban (100–200 mg/ttkg/nap) történő adásával lehetséges. A *krónikus kezelés* alapelve a fehérjeszegény diéta, amely csökkentett természetes (teljes értékű) fehérjebevitelt jelent (0.3–1.5 g/ttkg/nap, életkortól és egyéni toleranciától függően!), a prekursor aminosavat vagy aminosavakat nem tartalmazó speciális tápszer kiegészítéssel. Az elégtelen természetes fehérjebevitel hiánytünetek kialakulásához (acrodermatitis, anaemia, hajhullás, dystrophia) vezethet. A fehérjeszegény diétát emelt szénhidrát bevitel, karnitin szupplementáció (50–100 mg/ttkg/nap), az arra reagáló esetekben kofaktor pótlás, az akut dekompenzációt okozó állapotok kerülése, a szövődmények tüneti kezelése egészíti ki. Bizonyos esetekben a májtranszplantáció megoldást jelenthet.

Leggyakoribb klasszikus organikus acidaemiák: propionsav-, metilmalonsav-, izovaleriánsav acidaemia.

2. Cerebrális organikus acidaemiák/aciduriák

Progresszív központi idegrendszeri tünetek jellemzik, míg a klasszikus csoportban gyakori biokémiai eltérések és szisztémás tünetek hiányoznak vagy enyhék. A tünetek általában kisdedkorban kezdődnek. Gyakori a *macrocephalia*. Leggyakrabban *extrapyramidalis tünetek* (choreoathetosis, dystonia), progresszív ataxia, myoclonusos görcsök, pszichomotoros retardáció fordulnak elő. Jellegzetes *neuroradiológiai eltérésekkel* járnak: progresszív demyelinisatio, körülírt agyi atrophia, basalis ganglionok léziója.

A progresszió általában lassú, *kezelésük* alapvetően *tüneti*. Karnitin adása kedvező lehet. Glutársav acidaemia I-es típusban a prekursor aminosavak diétás megszorítása (lizin- és triptofánmentes tápszer) és kofaktor adása (riboflavin) is hatékony.

Néhány cerebrális organikus acidaemia/aciduria: glutársav acidaemia I-es típus (glutaril-CoA-dehidrogenáz defektus), Canavan-betegség (aszpartoaciláz defektus), L-2-hidroxi-glutársav aciduria (L-2-hidroxi-glutarát-dehidrogenáz defektus).

3.1. Propionsav és metilmalonsav acidaemia

A két betegség közös biokémiai háttérrel és ebből következően nagyon hasonló klinikai megjelenéssel bír. A *metionin (Met)*, *treonin (Thr)*, *valin (Val)* és *izoleucin (Ile)* aminosavak lebontása során keletkező propionil-CoA további átalakulása akadályozott a *propionil-CoA-karboxiláz* vagy

az ezt követő lebontási lépést katalizáló *metilmalonil-CoA-mutáz* genetikai defektusa miatt *propionsav acidaemiát (PA)* vagy *metilmalonsav acidaemiát (MMA)* eredményezve. Mindkét betegség a vérben propionsav felszaporodással jár, mely propionil-karnitin formájában detektálható (MS/MS), ez alapján a betegek újszülöttkori tömegszűrőssel kiemelhetők. A differenciál diagnosztika a vizeletben ürülő szerves sav metabolitok meghatározásával történik (GC-MS). Mindkét betegség a klasszikus organikus acidaemiákra jellemző laboratóriumi eltéréseket, klinikai tüneteket és megjelenési formákat mutatja. A metilmalonil-CoA-mutáz teljes (mut0) vagy részleges (mut-) hiánya mellett az enzim kofaktorának, a kobalaminnak (B₁₂-vitamin) intracelluláris átalakulási folyamata több ponton is károsodhat. A kobalamin metabolizmus zavarának helyétől függően a MMA-hoz homocystinuria is társulhat. A részleges enzimhiányból vagy kofaktor deficienciából eredő típusok egy része kobalamin adására reagál. A B₁₂-re reagáló formák klinikai megjelenése általában enyhébb, prognózisuk kedvezőbb. MMA-ban a toxikus májkárosodás mellett toxikus vesekárosodás, tubulointerstitialis nephritis is kialakulhat, mely hosszú távon veseelégtelenség kialakulásához vezethet. Ezekben az esetekben kombinált máj- és vesetranszplantáció jelenthet megoldást.

Kezelésük az említett alapelveknek megfelelően történik fehérje megszorítással, speciális (Met-, Thr-, Val- és Ile-mentes) tápszer, karnitin és a reagáló esetekben nagy dózisban B₁₂-vitamin adásával.

3.2. *Izovaleriánsav acidaemia*

A leucin (Leu) lebontási folyamata több ponton is károsodhat különböző organikus acidaemiákat/aciduriákat eredményezve, melyek közül az *izovaleril-CoA-dehidrogenáz* defektusából eredő *izovaleriánsav acidaemia* a legjelentősebb. Izovaleriánsav halmozódik fel, ami izovaleril-glicin és 3-hidroxi-izovaleriánsav formájában ürül a vizelettel. A diagnózis ezek kimutatásán alapul (MS/MS, GC-MS). A betegeknek jellegzetes „izzadt láb” szaguk van. A betegség a *klasszikus csoport klinikai jellemzőit* mutatja, *kezelése* is ennek megfelelő (fehérje megszorítás, Leu-mentes tápszer, karnitin és glicin).

4. *Zsírsavoxidáció zavarai*

A zsírsavak mitochondriális β -oxidációja a szervezet fontos energia-termelő folyamata, különösen éhezéskor. A vázizom és szívizom a zsírsavakat tökéletesen elégeti, míg az agy a zsírsavak oxidációja során keletkező ketontesteket használja energiaforrássul hypoglykaemia esetén.

A β -oxidáció első enzimatis lépését különböző hosszúságú zsírsavakra [rövid- (<C8), közép- (C8-C14) és hosszúláncú (C16-C22)] specifikus dehidrogenázok (SCAD, MCAD, LCAD) végzik. Defektusaik hasonló tünetekkel járnak, leginkább éhezés (hypoglykaemia) kapcsán jelentkező akut életveszélyes állapot formájában, gyakran újszülöttkorban (újszülöttek fiziológiás éhezése) vagy bármikor később (interkurrens betegségek, fogyókúra). Akut rhabdomyolysis, krónikus izomgyengeség és cardiomyopathia is előfordulhat. Legjellemzőbb laboratóriumi eltérés a *hypoketotikus hypoglykaemia*. Az enzimdefektusnak megfelelő acilkarnitin emelkedések a vérben MS/MS vizsgálattal kimutathatók, újszülöttkorban szűrhetők. A vizeletben az enzimhibára jellemző szerves savak ürülnek (GC-MS).

Leggyakoribb a középláncú acil-CoA-dehidrogenáz (MCAD) defektus, gyakorisága 1:13000.

5. Karnitin anyagcsere zavarai

A hosszú láncú zsírsavak mitochondriumba való felvétele karnitin segítségével, enzimatis reakciókon keresztül történik. A *karnitin ciklus zavarai* a zsírsavoxidációs zavarokhoz hasonlóan elsősorban *izomgyengeséggel* és *cardiomyopathiával* járnak.